动　物　学　研　究　2011，Feb. 32(1): 91−96　　CN 53-1040/Q　ISSN 0254-5853
Zoological Research　　DOI：10.3724/SP.J.1141.2011.01091

非人灵长类糖尿病动物模型研究进展

梁　斌*，吴晓云

(中国科学院和云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室，中国科学院昆明动物研究所，云南 昆明　650223)

摘要：糖尿病是继心血管疾病和肿瘤之后的另一种严重危害人类健康的重要慢性疾病，据世界卫生组织(WHO)报道，2009 年全世界约有 2.2 亿糖尿病患者。对糖尿病发病机理的研究、预防和诊断、治疗药物的筛选和评价都需要合适的动物模型。在已报道的糖尿病动物模型中，非人灵长类动物糖尿病病程、病症与人类的糖尿病最为相似。该文从糖尿病动物模型的来源归纳了目前报道的主要的非人灵长类糖尿病模型，重点介绍了猕猴、食蟹猴和树鼩糖尿病模型及其特征，并对该领域的发展提出了一些思考。

关键词：糖尿病；非人灵长类动物模型；猕猴；食蟹猴；树鼩
中图分类号：R-332; R587.1; Q959.848　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：0254-5853-(2011)01-0091-06

Progress on nonhuman primate models of diabetes mellitus

LIANG Bin *, WU Xiao-Yu

（*Key Laboratory of Animal Models and Human Disease Mechanisms of the Chinese Academy of Sciences & Yunnan Province, Kunming Institute of Zoology, Kunming Yunnan　650223, China*）

Abstract: Diabetes is the third most severely chronic disease after cardiovascular disease and cancer. World Health Organization (WHO) estimated 220 million diabetes patients worldwide in 2009. The rational animal models of diabetes are necessary for understanding the mechanisms of diabetes, diagnosis and prevention of diabetes as well as screen and evaluation of new drugs for diabetes treatment. Compared to other animal models of diabetes, the causes and symptoms of diabetes of nonhuman primates is more like human diabetes. We here reviewed the reported nonhuman primate models of diabetes based on the sources they were generated; especially focused on three models, *Macaca mullata, M. fascicularis, Tupaia belangeri.* Furthermore, we discussed the perspective development of nonhuman primate models of diabetes mellitus.

Key words: Diabetes; Animal models of nonhuman primates; *Macaca mullata; Macaca fascicularis; Tupaia belangeri*

糖尿病是一种严重危害人类健康的慢性疾病。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报道，2009 年全世界约有 2.2 亿糖尿病患者，2005 年有超过 110 万人死于糖尿病。预计 2030 年全世界糖尿病患者将达 3.6 亿(Wildet al, 2004)。我国糖尿病患病率已从 1980 年的 0.67%上升到 2004 年的 5.5%，增加了 9 倍 (Wu, 2006)。Yang et al(2010)报道，我国 20 岁以上人群总体糖尿病患病率已达 9.7%，糖尿病前期的患病率高达 15.5%，推算我国总糖尿病患者达 9200 万以上，已超过印度成为世界上糖尿病第一大国。WHO 估计，2006—2015 年，糖尿病、心血管病、中风等会造成中国经济损失高达 5580 亿美元。

糖尿病是在遗传因素与环境因素长期共同作用下，由于胰岛素相对或绝对缺乏以及不同程度的抵抗所引起的一类代谢性疾病，其特点是血糖浓度不正常升高。糖尿病通常包括 1 型(Type 1 diabetes mellitus, T1DM)和 2 型(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)。一般认为，1 型糖尿病源于自身免疫系统的紊乱，即胰岛内分泌胰岛素的 β 细胞被体内免疫系统攻击而凋亡，导致胰岛素的缺乏，患者需要注射胰岛素，也称为胰岛素依赖型糖尿病

收稿日期：2010-11-23；接受日期：2010-12-31
基金项目：中国科学院知识创新工程重要方向项目（KSCX2-EW-R-12）资助；中国科学院基础前沿研究专项项目（KSCX2-EW-J-23）；中国科学院和云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室资助项目
*通讯作者(Corresponding author)，博士，研究员；E-mail: liangb@mail.kiz.ac.cn

(Insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM) 。2 型糖尿病则是一种典型的代谢紊乱，常常是出现胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)和胰岛 β 细胞功能失常引起的相对胰岛素不足。2 型糖尿病的病因非常复杂，主要是胰腺 β 细胞胰岛素分泌不足，以及肝脏、肌肉细胞和脂肪细胞不能有效地响应胰岛素而发挥正常功能，导致胰岛素抵抗(Lin & Sun, 2010)，但具体的致病机理至今尚不清楚。临床上，糖尿病患者表现高血糖，常常多尿、多饮、多食、体重下降("三多一少")。1 型糖尿病多发于青少年。1 型糖尿病患者起病较急(几周或者几个月)，病情重，常出现糖尿病酮症酸中毒。2 型糖尿病多见于中老年。2 型糖尿病患者食欲、精神体力正常、多体胖。体内胰岛素水平正常或偏高,但胰岛素的敏感性降低。2 型糖尿病患者发病程度比 1 型轻，早期几年无明显症状，较少发生酮症，但后期易出现心血管合并症、高血压、神经病变、糖尿病眼病、糖尿病肾病等。2 型糖尿病是糖尿病的最主要类型，占糖尿患者群的 90%以上。

研究糖尿病的发病机理、寻找早期预防和诊断手段、技术方法、研究治疗糖尿病药物的作用机制，以及糖尿病新药的筛选和评估都需要合适的糖尿病动物模型。目前，通过自发性、胰腺切除、食物诱导、化学物质诱导、遗传工程等多种方法成功地创建了大鼠、小鼠、羊、兔、犬、猴等糖尿病模型(Srinivasan & Ramarao, 2007)。但由于种属差异的关系，非灵长类糖尿病动物模型只能部分模拟人类糖尿病病症。非人灵长类动物由于和人类更加接近，其糖尿病模型能更好地模拟人类糖尿病的病理过程，有利于寻找更加有效的早期诊断和预防糖尿病的方法和技术手段，同时大大降低新药研发的风险。因而，非人灵长类糖尿病动物模型，受到广大生物医学研究者的重视和欢迎。非灵长类糖尿病动物模型已有很多综述，而非人灵长类糖尿病模型的综述很少。本文根据非人灵长类动物糖尿病模型的来源综述了目前已报道的主要非人灵长类糖尿病动物模型，分析、比较它们各自糖尿病的特征和优缺点。

1 自发性非人灵长类糖尿病模型

目前，已经报道的自发性非人灵长类糖尿病动物模型主要有松鼠猴(*Saimiri sciureus*)、食蟹猴(*Macaca fascicularis*)、猕猴(*M. mulatta*)、苏拉维西猴(*M. nigra*)、树鼩(*Tupaia belangeri*)以及狒狒(*Papio hamadryas*)、黑猩猩(*Pan troglodytes*)(Jones, 1974)、台湾猕猴(*M. cyclopis*)(Howard & Palotay, 1975)、灰狒狒(*Mandrillus leucophaeus*)(Howard & Palotay, 1975)。这些自发性的糖尿病猴模型的血糖变化、病理特征等与人类 2 型糖尿病患者的临床症状相似，如自发性糖尿病多见于中老年肥胖猴子。它们的胰岛素水平下降，血糖浓度持续增高、糖耐量受损；甘油三酯增高，脂肪代谢紊乱；尿糖升高；最后出现酮症酸中毒；视网膜受损有眼病；胰腺细胞淀粉化等(Wagner et al, 2006)。

90%的人类 2 型糖尿病患者中具有胰岛细胞淀粉样沉积(Cefalu, 2006)。淀粉样小体对 β 细胞有毒性作用，能诱导 β 细胞的凋亡(Lorenzo et al, 1994)。胰岛细胞淀粉样变性既为导致 2 型糖尿病的一个病因(导致 β 细胞死亡)，也是 2 型糖尿病的结果(产生胰岛素抵抗)(Hoppener et al, 2002)。在报道的非人灵长类自发性 2 型糖尿病动物，如食蟹猴、猕猴、台湾猕猴、狒狒、灰狒狒、苏拉维西猴等胰岛细胞出现淀粉样沉积(Howard & Palotay, 1975; Palotay & Howard, 1982; Lorenzo et al, 1994; Ramarao & Kaul, 1999; Kim et al, 2005; Arslan et al, 2007)。

1.1 猕猴 (*Macaca mullata*)

猕猴属于旧大陆猴，分布于印度、孟加拉国、巴基斯坦、尼泊尔、缅甸、泰国、阿富汗、越南、中国南部地区等。猕猴被广泛用于生物医学研究，2000 年，猕猴 Tetra 成为第一个被克隆的非人灵长类动物，2001 年，获得了第一个转基因猕猴 ANDi。2007 年，猕猴的基因组完成测序(Pennisi, 2007a,b)，它与人类的基因组相似性高达 93%(Gibbs et al, 2007; Pennisi, 2007a)。

与人类 2 型糖尿病常见于中老年一样，大多数报道的猕猴自发性糖尿病发生在中老年猕猴上，如 Kim et al (2005)发现 15 只肥胖的老年猕猴有自发性的 2 型糖尿病。这些猕猴喂给实验室食物，多年后呈现肥胖，胰腺 β 细胞逐步受损，胰岛素水平下降，多年高血糖，最后发展为 2 型糖尿病，具高血糖和胰岛素抵抗症状。它们的视网膜多形核白细胞数目与糖尿病的发病程度正相关。另外，1 例自发性的 2 型糖尿病猕猴也是中老年、肥胖，具眼病，高血压、高脂、高胆固醇，低 HDL，部分失明(Johnson et al, 2005)。1 只 22 岁老龄雌性糖尿病猕猴周围视神经病变症状与人类糖尿病并发症状症状非常相似

(Cornblath et al,1989)。 Wang et al(2004)采用葡萄糖耐量试验和尿糖测试方法，从正常饲养的 100 只老龄猕猴群(8～11 岁)中筛选出了 3 只自发性糖尿病猕猴，其发病率与人类糖尿病发病率很类似； He et al (2006)在人工正常饲养的猕猴群中发现一只年龄为 10 岁，有类似人类糖尿病“三多一少”症状猴子。

1.2　食蟹猴 (*Macaca fascicularis*)

食蟹猴主要分布于东南亚地区，因为喜欢在退潮后到海边觅食螃蟹及贝类，故名食蟹猴。食蟹猴被广泛用于医学研究，如神经生物学和病毒学研究等。Jones (1974)报道，从 300 只饲喂高果糖食物的食蟹猴中发现 3 只 8 岁以上的食蟹后具有自发性糖尿病。与猕猴一样，自发性食蟹猴糖尿病症状类似人类的 2 型糖尿病症状 (Tanaka et al, 1986; Yasuda et al, 1988; Ishizaka et al, 2003; Wagner et al, 2010)；但 Bagdade et al (1995)报道，自发性糖尿病食蟹猴血糖很高，而脂类中除了甘油三酯较高外，其他，如 LDL、HDL 含量没有发生明显变化。

1.3　树鼩 (*Tupaia belangeri*)

树鼩外形像松鼠，生长于热带和亚热带地区。树鼩的分类地位尚未完全确定，但目前认为树鼩是灵长总目下的树鼩目(Scandentia)，属灵长类的近亲，本文把它暂时列入非人灵长类动物。由于其体型小(100～250 g)，孕期短，生长快、容易饲养、价廉、在生物进化史上更接近人类等优点，早在 20 世纪 70～80 年代就用于医学实验的研究。近几年来，树鼩作为人类疾病动物模型正受到广泛的重视，其线粒体基因组和低覆盖率(2X)基因组已有(Schmitz et al, 2000)。树鼩具有自发性糖尿病，这在 1966 年就被 Rabb et al (1966) 观察到。这些树鼩的表型如酮症、脱发、白内障等和人类糖尿病的表型一致；病理学检查显示胰腺小岛的 β 细胞缺失，被纤维细胞代替，这与人类糖尿病的发病机理类似。

2　链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导

链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)，即 2-甲基-2-(3-亚硝基脲)-D-吡喃糖，一种葡萄糖类似物，能够特异性损伤胰腺 β 细胞而被广泛地应用来创建糖尿病动物模型。STZ 致 β 细胞损伤的确切机制目前尚不清楚，STZ 可能通过胰腺 β 细胞中高表达的葡萄糖转运蛋白 2(GLU2)进入到胰腺细胞，引起 DNA 的烷基化，导致活性氧(ROS)产生和 NO 释放，DNA 最终导致胰腺细胞死亡，胰岛素合成减少，引发糖尿病(Szkudelski, 2001)。 STZ 造模稳定、快速，种属选择性不强、组织毒性相对较小等，因而 STZ 被广泛地应用来创建糖尿病动物模型。利用 STZ 建立了大鼠、豚鼠、小鼠、地鼠、兔、犬等非灵长类动物糖尿病和猕猴、食蟹猴、树鼩等非人灵长类糖尿病模型。STZ 在不同动物，甚至不同报道中诱导糖尿病所需要的剂量不尽相同。目前报道的 STZ 诱导的非人灵长类动物糖尿病为 1 型糖尿病，多用作胰腺细胞的异种移植受体。

2.1　猕　猴

最早 Mintz et al (1972)利用 STZ 诱导糖尿病猕猴，这些糖尿病猕猴出现多饮、多尿、多食和高血糖。Kemnitz et al (1985)等发现给猕猴注射 30～45 mg/kg STZ 能诱导糖尿病，并且怀孕前注射 STZ 会导致胎儿高血糖和高胰岛素、肺糖原浓度升高。Takimoto et al (1988) 也利用相似浓度的 STZ 静脉注射诱导出糖尿病猕猴。

由于 STZ 具有毒副作用，高剂量 STZ 很易导致造模动物死亡。STZ 诱导的糖尿病猕猴多年后会出现眼和肾的病变 (Jonasson et al, 1985; Tso et al, 1988; Buchi et al, 1996)。在 STZ 剂量和毒性方面，Shibata et al (2002)给成年猕猴注射 100、125、150 mg/kg STZ，发现 100 mg/kg STZ 不能诱导成年猕猴糖尿病；5 只用 150 mg/kg STZ 注射的猕猴发展为糖尿病。另外，2 只在 STZ 注射 7 h 后死亡，但死因不清。125 mg/kg STZ 成功造模，空腹时检测不到胰岛素水平。125 mg/kg 浓度的 STZ 没有导致猕猴死亡，视觉组织和肝组织没有损伤或者很小。

2.2　食蟹猴

Xu et al (2009)和 Theriault et a (1999)都报道给食蟹猴注射 STZ 可以成功诱导糖尿病。Litwak et al (1998b)给 8 只食蟹猴静脉注射 30 mg/kg STZ，诱导长期高血糖，研究食蟹猴长期 (6 个月)高血糖的影响。这 8 只 STZ 诱导的糖尿病猴中有 7 只需要胰岛素治疗来避免酮症酸中毒。与对照猴子相比，所有糖尿病猴子的餐前血糖和糖化血红蛋白值都明显上升，糖尿病猴子葡萄糖耐量试验反应异常，胰岛素含量下降。长期高血糖增加了 LDL 在血管沉积和动脉粥样硬化。Litwak et al (1998a) 认为增大的动脉粥样硬化可能是由于脂蛋白的改变或者是高血糖对动脉的直接影响。

Koulmanda et al (2003) 分析了不同剂量的STZ

对食蟹猴的影响, 寻找能诱导糖尿病但毒害最小的STZ剂量。他们把24只食蟹猴分成两组, 第一组有4只, 注射100 mg/kg STZ; 第二组20只, 注射55 mg/kg STZ。两组动物注射STZ 24 h后都发展为糖尿病。高剂量STZ注射的动物几分钟内出现短暂呕吐, 第一周后, LFTs、尿素氮和肌酐升高。与此相反, 低剂量STZ注射的动物肝、肾功能正常。组织病理学分析表明, 高剂量STZ导致脏、肾小管损伤; 而低剂量STZ注射的动物肝、肾脏组织正常。Wu et al (2009) 认为低剂量的STZ (55mg/kg) 成功地诱导出最小的肝、肾毒性的食蟹猴糖尿病。他们还发现STZ诱导的年幼的糖尿病猕猴发育迟缓, 活动比正常对照多。

2.3 树 鼩

Ishiko et al (1997)和 Xian et al (2000)初步报道, 利用不同浓度的STZ可以诱导树鼩患糖尿病。我们的初步研究也表明, 多次小剂量STZ (60~80 mg/kg)和一次大剂量(90~120 mg/kg)能够导致树鼩糖尿病(结果尚未发表)。人类2型糖尿病患者和非人灵长类2型糖尿病动物的胰腺具有胰岛细胞淀粉样沉积, Wagner et al (2001) 证实, STZ诱导的糖尿病食蟹猴并没有淀粉样沉积症状, 但 Xian et al (2000) 用STZ诱导的糖尿病树鼩淀粉染色呈阳性, 是否是胰岛细胞淀粉样沉积需要进一步证实。

3 STZ和胰腺切除

由于STZ的毒副作用, Qiao et al (2009)和 Jin et al (2010)结合STZ和胰腺部分切除手术诱导猕猴糖尿病, 降低 STZ 的毒性, 提高糖尿病模型的稳定性。在Jin et al (2010) 研究中, 他们把13只猕猴分为两组, 一组有9只, 每3只猕猴分别注射80、100和120 mg/kg的STZ; 另外一组4只, 切除70%～75%的胰腺, 同时注射低剂量STZ (15 mg/kg)。这两组猕猴都发展为糖尿病, 第一组猴子中, 高剂量STZ处理后的猴子出现肝、肾损伤; 低剂量STZ (80 mg/kg)发病症状轻, 后期出现转阴。第二组中, 猕猴的肝肾生化指标正常, 并发症很轻。同样, Qiao et al (2009)等把4只猕猴分为两组, 一组2只, 第一组进行胰腺全部切除, 第二组进行 75%胰腺切除, 然后给以小剂量 STZ(15 mg/kg)。这些方法都能诱导 1型糖尿病, 但部分胰腺切除加小剂量STZ诱导的糖尿病模型比全部胰腺切除或者高剂量诱导的糖尿病模型更稳、副作用更小。

4 食物诱导非人灵长类糖尿病模型

Wagner et al (2006)给45只食蟹猴饲喂高碳水化合物和低胆固醇的食物[18%蛋白、22%的脂肪、60%碳水化合物(果糖含量达20%)]。虽然大部分食蟹猴的空腹血糖值保持正常, 但糖耐量检测发现, 其血糖浓度和胰岛素含量在个体中的差别很大。那些具高胰岛素(Hyperinsulinemic, HI)的8只猴子或者糖耐量受损(impaired glucose tolerant, IGT)的10只猴子空腹血糖浓度和胰岛素含量显著地升高。同时具有高血糖和糖耐量受损的5只猴子(HI+IGT)出现肥胖, 体重比对照组猴子多 40%, 这组猴子的瘦素浓度也高。与正常食物饲喂的其他猴子相比, 所有上述猴子具高血脂和低 HDLC, 其中 HI+IGT 组猴子的值最高。一年后, 10只IGT猴子中的1只和5只HI+IGT猴子中的3只发展为糖尿病。

5 小结和展望

在非灵长类动物中, 无论是自发性、STZ 化合物诱导、基因突变、或者其他途径获得的糖尿病模型都有1型和2型糖尿病动物模型的报道。目前报道的 STZ 诱导、STZ+胰腺切除等途径获得的非人灵长类糖尿病模型为1型糖尿病。所选用动物主要是猕猴、食蟹猴和树鼩。这些模型对研究1型糖尿病的发病机理、治疗(如细胞移植)等提供了很好的糖尿病动物模型。但造模所用的STZ剂量即使在同一物种上，不同研究报道也不尽相同。高剂量STZ会引起造模动物死亡, 低剂量 STZ 难于成模, 或者成模后很快就转阴。另外, STZ注射方式(腹腔、静脉注射)等对造模也有一定影响。因此, 采用STZ造糖尿病动物模型时一定要选用适合的剂量和注射方式, 一方面降低STZ的毒副作用; 另一方面提高STZ成模的稳定性。

在已报道的非人灵长类动物中, 自发性或者高脂高糖食物诱导的糖尿病为2型糖尿病。自发性非人灵长类动物糖尿病在多种猴子上都发现, 其发病病程、症状无明显区别, 都非常类似于人类的 2 型糖尿病, 如多发生在中老年猴子上, 高血糖、胰岛素抵抗、胰腺细胞出现淀粉样沉积等。胰腺细胞淀粉样沉积只在人类、非人灵长类、猫的糖尿病中发现。因此, 自发性的非人灵长类糖尿病模型是研究人类2型糖尿病发病机理、寻找早期预防、诊断与治疗的方法和技术、进行糖尿病新药的筛选和评价

的最佳动物模型。然而，已有的研究往往只报道、描述了非人灵长类动物糖尿病病症，对发病机制未作深入研究。

由于 2 型糖尿病患者占糖尿病患者的 90%以上，预防和治疗 2 型糖尿病是首要任务。虽然自发性的非人灵长类动物糖尿病病症非常类似人类 2 型糖尿病，但自发性非人灵长类糖尿病动物非常难得，很难得以广泛应用。因此，我们必须寻求其他方法创建 2 型糖尿病非人灵长类动物模型。(1) 可以通过食物+STZ 创建 2 型糖尿病非人灵长类动物模型。Wagner et al (2006)初步报道了高脂高糖食物能诱导食蟹猴糖尿病。一方面，我们可以进一步改进食物配方，获得更加理想的糖尿病模型；另一方面，可以结合食物和 STZ 共同诱导，缩短造模周期，寻找更理想的糖尿病模型。先用高糖高脂食物饲喂猴子，佐于合适剂量的STZ处理；或者STZ处理在先，随后饲喂高糖高脂食物，最终获得理想的 2 型糖尿病非人灵长类动物模型。(2) 遗传工程。猕猴的基因组已被测序，国内外已获得了转基因猕猴(Niu et al，2010)。因此，未来，可以利用转基因技术，基因敲除糖尿病相关基因，获得 2 型糖尿病猕猴。(3) 树鼩 2 型糖尿病模型。猕猴、食蟹猴等非人灵长类动物不仅饲养成本高，而且受伦理等因素限制，很难得到广泛应用。因此，寻找新的、合适的小型低等非人灵长类动物是首选。树鼩作为灵长类动物的近亲或者低等灵长类动物，其体型小，成熟快，饲养成本低，可以快速建近交系、大规模饲养，是一种潜在的新型人类疾病动物模型。树鼩自发性糖尿病和人类糖尿病相似 (Rabb et al，1966)，而且 STZ 注射诱导的糖尿病树鼩的胰岛细胞呈阳性 (Xian et al，2000)。能否通过高脂高糖食物、多次小量 STZ 注射、高脂高糖食物+STZ 共同诱导、或者其他方法，如开展遗传工程等创建 2 型糖尿病树鼩模型，我们正在开展这方面的研究。如果可行的话，这不仅将推动我们对 2 型糖尿病发病机理的了解，寻找早期诊断和预防措施，而且可以开展糖尿病药物的筛选和评价，大大降低糖尿病新药的研发成本和风险，造福于人类糖尿病患者。

参考文献：

Arslan HH, Nisbet C, Guvenc T. 2007. Spontaneous amyloidosis and diabetes mellitus in a rhesus macaque (*Macaca mulatta*) [J]. *Bull Vet Inst Pulawy*, **51**: 655-659.

Bagdade JD, Wagner JD, Rudel LL, Clarkson TB. 1995. Accelerated cholesteryl ester transfer and altered lipoprotein composition in diabetic cynomolgus monkeys [J]. *J Lipid Res*, **36**: 759-766.

Buchi ER, Kurosawa A, Tso MO. 1996. Retinopathy in diabetic hypertensive monkeys: a pathologic study [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **234**: 388-398.

Cefalu WT. 2006. Animal models of type 2 diabetes: clinical presentation and pathophysiological relevance to the human condition [J]. *ILAR J*, **47**: 186-198.

Cornblath DR, Dellon AL, MacKinnon SE. 1989. Spontaneous diabetes mellitus in a rhesus monkey: Neurophysiological studies [J]. *Muscle Nerve*, **12**: 233-235.

Rogers J, Katze, M G., Burmgarner R, Weinstock G M., Prüfer K. 2007. Evolutionary and biomedical insights from the rhesus macaque genome [J]. *Science*, **316**: 222-234.

He ZL, Zhao Y, Lu S, Tang Y, Wang JB, Pan XH, Liang CL. 2006. Analysis of hematology and serum biochemical indexes of the spontaneous diabetes in one case of macaque [J]. *Prog Vet Med,* **27** (6): 88-91. [和占龙, 赵远, 鲁帅尧, 唐永明, 王俊斌, 潘兴华, 梁崇礼. 1 例自发性糖尿病猕猴血液学及血液生化指标分析. 动物医学进展, **27**(6): 88-91.]

Hoppener JW, Nieuwenhuis MG, Vroom TM, Ahren B, Lips CJ. 2002. Role of islet amyloid in type 2 diabetes mellitus: consequence or cause [J]. *Mol Cell Endocrinol*, **197**: 205-212.

Howard CF, Jr., Palotay JL 1975). Spontaneous diabetes mellitus in Macaca cyclopis and Mandrillus leucophaeus: case reports. [J]. *Lab Anim SCI,* **25**: 191-196.

Ishiko S, Yoshida A, Mori F, Abiko T, Kitaya N, Kojima M, Saito K. 1997. Early ocular changes in a tree shrew model of diabetes[J]. *J Jpn Ophthalmol Soc*, **101**: 19-23.

Ishizaka T, Sato T, Kato K, Ohba M, Kimotsuki T, Yasuda M. 2003. Subcutaneous continuous glucose monitoring and dose adjustment decreases glycosylated hemoglobin in spontaneously diabetic cynomolgus monkeys[J]. *Contemp Top Lab Anim Sci*, **42**: 36-40.

Jin X, Zeng L, He SR, Chen YN, Tian BL, Mai G, Yang G, Wei LL, Zhang Y, Li HX, Wang L, Qiao CF, Cheng JQ, Lu YR. 2010.Comparison of single high-dose streptozotocin with partial pancreatectomy combined with low-dose streptozotocin for diabetes induction in rhesus monkeys [J]. *Exp Biol Med: Maywood,* **235**: 877-885.

Johnson MA, Lutty GA, McLeod DS, Otsuji T, Flower RW, Sandagar G, Alexander T, Steidl SM, Hansen BC.2005. Ocular structure and function in an aged monkey with spontaneous diabetes mellitus [J]. *Exp Eye Res,* **80**: 37-42.

Jonasson O, Jones CW, Bauman A, John E, Manaligod J, Tso MO. 1985. The pathophysiology of experimental insulin-deficient diabetes in the monkey. Implications for pancreatic transplantation [J]. *Ann Surg*, **201**: 27-39.

Jones SM 1974. Spontaneous diabetes in monkeys. [J]. *Lab Anim*, **8**: 161-166.

Kemnitz JW, Perelman RH, Engle MJ, Farrell PM. 1985. An experimental model for studies of fetal maldevelopment in the diabetic pregnancy [J]. *Pediatr Pulmonol*, 1 S79-85.

Kim SY, Johnson MA, McLeod DS, Alexander T, Hansen BC, Lutty GA. 2005. Neutrophils are associated with capillary closure in spontaneously diabetic monkey retinas [J]. *Diabet,* **54**: 1534-1542.

Koulmanda M, Qipo A, Chebrolu S, O'Neil J, Auchincloss H, Smith RN. 2003. The effect of low versus high dose of streptozotocin in cynomolgus

monkeys (*Macaca fascilularis*) [J]. *Am J Transplant*, **3**: 267-272.

Lin Y, Sun Z. 2010. Current views on type 2 diabetes [J]. *J Endocrinol*, **204**: 1-11.

Litwak KN, Cefalu WT, Wagner JD. 1998a. Chronic hyperglycemia increases arterial low-density lipoprotein metabolism and atherosclerosis in cynomolgus monkeys [J]. *Metabolism*, **47**: 947-954.

Litwak KN, Cefalu WT, Wagner JD. 1998b. Streptozotocin-induced diabetes mellitus in cynomolgus monkeys: changes in carbohydrate metabolism, skin glycation, and pancreatic islets. [J]. *Lab Anim Sci*, **48**: 172-178.

Lorenzo A, Razzaboni B, Weir GC, Yankner BA. 1994. Pancreatic islet cell toxicity of amylin associated with type-2 diabetes mellitus [J]. *Nature*, **368**: 756-760.

Mintz DH, Chez RA, Hutchinson DL. 1972. Subhuman primate pregnancy complicated by streptozotocin-induced diabetes mellitus. [J]. *J Clin Invest*, **51**: 837-847.

Niu YY, Yu Y, Bernat A, Yang SH, He XC, Guo XY, Chen DL, Chen YC, Ji SH, Si W, LüYG, Tan T, Wei Q, Wang H, Shi L, Guan J, Zhu XM, Afanassieff M, Savatier P, Zhang K, Zhou Q, Ji WZ. 2010. Transgenic rhesus monkeys produced by gene transfer into early-cleavage-stage embryos using a simian immunodeficiency virus-based vector [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, **107**: 17663-17667.

Palotay JL, Howard CF, Jr. 1982. Insular amyloidosis in spontaneously diabetic nonhuman primates [J]. *Vet Pathol Suppl*, **7**: 81-192.

Pennisi E. 2007a. Boom time for monkey research. [J]. *Science*, **316**: 216-218.

Pennisi E. 2007b. Genomicists tackle the primate tree. [J]. *Science*, **316**: 218-221.

Qiao CF, Tian BL, Mai G, Wei LL, Jin X, Ren Y, Chen YN, Li HX, Li YP, Wang L, Cheng JQ, Lu YR. 2009. Induction of diabetes in rhesus monkeys and establishment of insulin administration strategy. [J]. *Transplant Proc*., **41**: 413-417.

Rabb GB, Getty RE, Williamson WM, Lombard LS.1966. Spontaneous diabetes mellitus in tree shrews, *Urogale everetti* [J]. *Diabetes*, **15**: 327-330.

Ramarao P, Kaul CL. 1999. Insulin resistance: current therapeutic approaches [J]. *Drugs Today:Barc*, **35**: 895-911.

Schmitz J, Ohme M, Zischler H. 2000. The complete mitochondrial genome of Tupaia belangeri and the phylogenetic affiliation of scandentia to other eutherian orders [J]. *Mol Biol Evol*, **17**: 1334-1343.

Shibata S, Kirchhof N, Matsumoto S, Sageshima J, Hiraoka K, Ansite J, Wistrom M, Sutherland DE, Hering BJ. 2002. High-dose streptozotocin for diabetes induction in adult rhesus monkeys [J]. *Transplant Proc*, **34**: 1341-1344.

Srinivasan K, Ramarao P. 2007. Animal models in type 2 diabetes research: an overview[J]. *Indian J Med Res*, **125**: 451-472.

Szkudelski T. 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas [J]. *Physiol Res*, **50**: 537-546.

Takimoto G, Jones C, Lands W, Bauman A, Jeffrey J, Jonasson O.1988. Biochemical changes in rhesus monkey during the first days after streptozotocin administration are indicative of selective β cell destruction [J]. *Metabolism*, **37**: 364-370.

Tanaka Y, Ohto H, Kohno M, Cho F, Honjo S. 1986. Spontaneous diabetes mellitus in cynomolgus monkeys (s)[J]. *Jikken Dobutsu*, **35**:11-19.

Theriault BR, Thistlethwaite JR, Jr., Levisetti MG, Wardrip CL, Szot G, Bruce DS, Rilo H, Li X, Gray GS, Bluestone JA, Padrid PA. 1999. Induction, maintenance, and reversal of streptozotocin-induced insulin-dependent diabetes mellitus in the juvenile cynomolgus monkey (*Macaca fascilularis*) [J]. *Transplantation*, **68**: 331-337.

Tso MO, Kurosawa A, Benhamou E, Bauman A, Jeffrey J, Jonasson O. 1988. Microangiopathic retinopathy in experimental diabetic monkeys[J]. *Trans Am Ophthalmol So,* **86**: 389-421.

Wagner JD, Cline JM, Shadoan MK, Bullock BC, Rankin SE, Cefalu WT. 2001. Naturally occurring and experimental diabetes in cynomolgus monkeys: a comparison of carbohydrate and lipid metabolism and islet pathology [J]. *Toxicol Pathol*, **29**: 142-148.

Wagner JD, Shadoan MK, Zhang L, Ward GM, Royer LJ, Kavanagh K, Francone OL, Auerbach BJ, Harwood HJ, Jr. 2010. A selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist, CP-900691, improves plasma lipids, lipoproteins, and glycemic control in diabetic monkeys [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, **333**: 844-853.

Wagner JE, Kavanagh K, Ward GM, Auerbach BJ, Harwood HJ, Jr., Kaplan JR. 2006. Old world nonhuman primate models of type 2 diabetes mellitus. [J]. *ILAR J*, **47**: 259-271.

Wang Y, Ye H, Shaoo J. 2004. Discussion of rhesus monkey model of the spontaneous diabetes [J]. *Chn J Comp Med*, **14**(1): 13-15 [王艳静, 叶华虎, 邵军. 猕猴自发性糖尿病动物模型的初步探讨.中国比较医学杂志, **14**(1): 13-15.]

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 [J]. *Diabetes Care*, **27**: 1047-1053.

Wu D, Zou C, Yue F, Li X, Li S, Zhang YA. 2009. The effect of long-term streptozotocin-induced diabetes mellitus (STZ-DM) on cynomolgus (Macaca fascicularis) monkeys [J]. *J Med Primatol*, **38**: 15-22.

Wu J. 2006.The mechanisms of development of type 2 diabetes mellitus. [J]. *Chn Bull Life Sci,* **18**(5): 411-413. [吴家睿. 2 型糖尿病发生发展的分子机制研究. 生命科学, **18**(5): 411-413.]

Xian S, Huang S, Su J, Qin Y, Ou C, Luo Z, Wei M. 2000. A study on experimental diabetes animal models in tree shrews induced by streptozotocin [J]. *J Guangxi Med Univ,* **17**(6): 945-948. [冼苏, 黄松, 苏建家, 秦映芬, 欧超, 罗佐杰, 韦敏怡.链脲佐菌素诱导树鼩糖尿病动物模型研究. 广西医科大学学报, **17**(6): 945-948.]

Xu C, Chen Y, Xu Z, Lu Q, Xu Q, Shen Y, Su J, Long Y. 2009. Establishment of Cynomolgus Monkey Diabetic Models [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chn Med,* **26**(1): 91-94. [徐传磊, 陈艳明,徐志勇, 卢起, 徐勤, 沈逸萍, 苏俊芳, 龙艳. 建立食蟹猴糖尿病模型的研究.广州中医药大学学报, 26(1): 91-94.]

Yang WY, Lu JM, Weng JP, Jia WJ, Ji LN, Xiao JH, Shan ZY, Liu J, Tian HM, Ji QH, Zhu DL, Ge JP, Lin LX, Chen L, Guo XH, Zhao ZG, Li QA, Zhou ZG, Shan GL, He JA. 2010. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, **362**: 1090-1101.

Yasuda M, Takaoka M, Fujiwara T, Mori M. 1988. Occurrence of spontaneous diabetes mellitus in a cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) and impaired glucose tolerance in its descendants [J]. *J Med Primatol,* **17**: 319-332.